



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.894-053.8

DOI: 10.53498/24094498_2022_4_29

С.А. Айдаров, Н.А. Нуракай, Ч.С. Нуриманов, А.С. Абзалбекова

АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Астана, Казахстан

ПРИМЕНЕНИЕ ГЛУБИННОЙ СТИМУЛЯЦИИ МОЗГА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА: ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

Учитывая огромные человеческие и экономические затраты и неутешительные результаты клинических испытаний, направленных на первичную амилоидную и тау-патологию, все больше возрастает роль исследований, направленных на альтернативные варианты терапии болезни Альцгеймера. С другой стороны, глубокая стимуляция мозга (DBS) продемонстрировала определённые положительные результаты в терапии при других неврологических и психиатрических расстройствах, что привело к большому интересу к DBS как методу лечения болезни Альцгеймера. Накапливаются доказательства дисфункции нейронных цепей на структурном, функциональном, электрофизиологическом и нейротрансмиттерном уровне. Последние данные, полученные на людях и животных, показывают, что DBS способна восстановить дисфункцию нейронных цепей при болезни Альцгеймера, как и при других двигательных и психических расстройствах, и даже может замедлить или обратить вспять патофизиологию основного заболевания. В данной статье мы провели обзор литературы, посвященный теоретическим и практическим результатам DBS для лечения болезни Альцгеймера.

DBS является потенциальным методом лечения болезни Альцгеймера. Однако необходимо дальнейшее изучение основной патологии заболевания и механизмов, лежащих в основе DBS, чтобы лучше понять, как можно восстановить дисфункцию нейронных цепей. Кроме того, необходимы надежные клинические данные в форме текущих клинических испытаний III фазы, чтобы подтвердить эффективность DBS в качестве метода лечения.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, деменция, глубокая стимуляция мозга (DBS).

Введение

Деменцию можно определить, как клинический синдром, характеризующийся совокупностью симптомов и признаков, проявляющихся затруднениями в запоминании, нарушениями речи и других когнитивных функций, изменениями в поведении и нарушениями повседневной активности. Болезнь Альцгеймера (БА), названная в честь немецкого психиатра Алоиса Альцгеймера, впервые описавшего это расстройство более века назад, является наиболее частой причиной деменции, на которую приходится до 75 % всех случаев деменции.

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой наиболее распространенную форму первичных дегенеративных деменций позднего возраста, которая характеризуется постепенным малоаметным началом в пресенильном или старче-

ском возрасте, неуклонным прогрессированием расстройств памяти и высших корковых функций вплоть до тотального распада интеллекта и психической деятельности в целом, а также характерным комплексом нейропатологических признаков.

Эпидемиология

В отчетах Программы ООН по проблемам старения и Центров по контролю и профилактике заболеваний США прогнозируется, что число пожилых людей (65+ лет) в мире увеличится с 420 миллионов в 2000 году до почти 1 миллиарда к 2030 году [1, 2]. В развивающихся странах произойдет наибольшее увеличение абсолютного числа пожилых людей. Таким образом, доля развивающихся стран в общемировом старении



населения увеличится с 59% до 71%. Поскольку возникновение БА тесно связано с увеличением возраста, ожидается, что это расстройство создаст огромные проблемы для общественного здравоохранения и систем ухода за пожилыми людьми во всех странах мира.

Данные популяционных исследований в Европе позволяют предположить, что распространенность деменции у людей старше 65 лет составляет 6,4% и 4,4% [3]. В США исследование национальной репрезентативной выборки лиц старше 70 лет показало, что распространенность БА составляет 9,7% [4]. Во всем мире глобальная распространенность деменции оценивается в 3,9% среди лиц в возрасте 60+ лет, при этом региональная распространенность составляет 1,6% в Африке, 4,0% в Китае и регионах Западной части Тихого океана, 4,6% в Латинской Америке, 5,4% в Западной Европе и 6,4% в Северной Америке [5].

Систематический обзор показал, что общая распространенность БА в развивающихся странах составляет 3,4% [6]. Исследовательская группа по деменции обнаружила, что распространенность деменции (критерии DSM-IV) среди людей в возрасте 65+ лет в семи развивающихся странах широко варьируется от менее 0,5% до более 6%, что значительно ниже, чем в развитых странах [7]. Показатели распространенности деменции в Индии и сельских районах Латинской Америки составляли примерно четверть показателей в европейских странах. Однако распространенность БА среди лиц старше 65 лет в городских районах Китая составила 3,5% и даже выше (4,8%), что в целом сопоставимо с таковыми в западных странах. Аналогичные показатели распространенности деменции были также зарегистрированы среди городского населения латиноамериканских стран, таких как Гавана на Кубе (6,4%) и Сан-Паулу в Бразилии (5,1%) [6-9].

Более 25 миллионов человек в мире в настоящее время страдают деменцией, большинство из них от болезни Альцгеймера, при этом ежегодно регистрируется около 5 миллионов новых случаев [10-12]. Ожидается, что число людей с деменцией будет удваиваться каждые 20 лет. Возрастная распространенность БА удваивается каждые 5 лет после достижения возраста 65 лет. Треть пожилых людей (85+ лет) могут иметь симптомы и признаки, связанные с деменцией [13, 14]. Совокупный показатель заболеваемости БА среди лиц старше 65 лет в Европе составил 19,4 на 1000 человеко-лет [10]. Объединенные данные двух крупно-

масштабных исследований лиц в возрасте 65 лет и старше в городах США, Сиэтле и Балтиморе, показали уровень заболеваемости БА 15,0 (мужчины 13,0; женщины 16,9) на 1000 человеко-лет [15, 16]. Количество пациентов с деменцией в Казахстане может составлять 142 тыс. человек. На сегодня количество пациентов с болезнью Альцгеймера в Казахстане составляет около 10 тыс. человек, что в 14 раз меньше предварительного расчетного количества [17]. Согласно последним данным ВОЗ, опубликованным в 2020 году, смертность от болезни Альцгеймера и деменции в Казахстане достигла 2 404 или 2,03% от общего числа смертей. Коэффициент смертности с поправкой на возраст составляет 15,39 на 100 000 населения.

БА значительно сокращает продолжительность жизни и является одной из основных причин инвалидности и снижения качества жизни пожилых людей. Во-первых, БА тесно связана с функциональной инвалидностью. Подсчитано, что среди лиц старше 60 лет на деменцию приходится 11,2% лет, прожитых с инвалидностью, по сравнению с 9,5% на инсульт, 8,9% на заболевания опорно-двигательного аппарата и 5,0% на сердечно-сосудистые заболевания [18]. Во многих промышленно развитых странах деменция является наиболее распространенным заболеванием среди пожилых людей, живущих в домах престарелых или в специализированных учреждениях. Во-вторых, эпидемиологические исследования подтвердили злокачественную природу БА, которая может приводить к повышенному риску смерти для пожилых людей в той же степени, что и при злокачественных опухолях [19]. Несколько последующих исследований показали, что БА был связан с двукратным или пятикратным увеличением риска смерти [20, 21]. Медиана выживания для людей с недавно диагностированным БА колеблется от 3 до 6 лет [20]. Сообщается, что пожилой возраст, мужской пол, белая раса, низкий уровень образования, сопутствующие заболевания (например, гипертония, диабет и болезни сердца), более плохая когнитивная функция и физическая инвалидность являются предикторами более короткой выживаемости у людей с болезнью Альцгеймера [20-24].

Стремительный рост числа пациентов с деменцией и болезнью Альцгеймера приведет к огромным последствиям для общества и экономики. Численность больных БА в США в 2000 г. оценивалась в 4,5 млн, а к 2050 г. прогнозируется, что это число увеличится почти втрое до 13,2 млн человек [25]. Более позднее исследование пока-



зало, что в 2006 г. общее число пациентов с БА во всем мире составляло 26,6 млн, а к 2050 г. это число увеличится в четыре раза [7]. Было подсчитано, что около 43% пациентов с БА нуждаются в уходе высокого уровня, таком как дома престарелых и специализированные учреждения. Долгосрочный стационарный уход будет основной статьей расходов во многих развитых странах, тогда как в развивающихся странах неофициальный уход на дому, предоставляемый членами семьи, обычно является единственным источником, доступным для пациентов с деменцией [6]. Даже в США почти 10 миллионов американцев (например, члены семьи, друзья и соседи) оказывают неоплачиваемую помощь лицам с БА или другим видом деменции [26]. Таким образом, потребуются огромные ресурсы для надлежащего лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и деменцией. Общие социальные издержки деменции во всем мире оценивались в более чем 315 миллиардов долларов США в 2005 г., включая одну треть на неформальный уход; примерно три четверти глобальных расходов на деменцию приходятся на страны со средним уровнем дохода, где проживает около 46% пациентов с деменцией [6]. Отчеты Ассоциации Альцгеймера за 2009 год показали, что в США ежегодные расходы на пациентов с БА и другими видами деменции оцениваются в 148 миллиардов долларов США плюс 94 миллиарда долларов США на неоплачиваемые услуги по уходу и что БА утроил расходы на здравоохранение для американцев в возрасте 65 лет и старше [26]. Сообщалось, что затраты на деменцию выше, чем затраты, связанные с диабетом и курением [29]. Таким образом, болезнь Альцгеймера ляжет тяжелым экономическим бременем на семью и общество из-за необходимости постоянного ухода и терапии.

Глубинная стимуляция при лечении болезни Альцгеймера

Лишь небольшое число пациентов с БА получает положительный эффект от лекарственных препаратов против БА. В настоящее время не существует эффективных лекарств для замедления или обращения вспять прогрессирования БА [30]. Тяжесть БА и ограничения медикаментозной терапии стимулировали развитие исследований немедикаментозной терапии.

Глубокая стимуляция мозга (DBS) — это нейрохирургический метод, который регулирует ак-

тивность нейронов за счет использования внутренних генераторов импульсов для электродов в определенных целевых областях мозга. В качестве лечения DBS широко используется в области психических и неврологических заболеваний, хотя механизм его действия до сих пор не ясен. За последние 10 лет DBS продемонстрировал определенный положительный эффект на животных моделях и у пациентов с болезнью Альцгеймера. Исходя из этого понимание его механизма действия имеют важное значение для содействия клиническому применению DBS при БА.

Клинические испытания DBS на людях при лечении БА начались в 1984 г. Turnbull применял DBS левого базального ядра Мейнерта (NBM) у пациентов с болезнью Альцгеймера, но не обнаружил улучшения памяти или когнитивных функций [31]. С тех пор исследования по лечению DBS при БА не проводилось более двух десятилетий.

Исследования по использованию DBS при БА были возобновлены в исследовании, в котором DBS применялась для лечения пациентов с ожирением. Память пациентов с ожирением была улучшена после хронической стимуляции гипоталамуса/свода. Это улучшение возможно связано с тем, что DBS регулирует электрическую активность в медиальной височной доле [32]. За последние 10 лет предварительные исследования DBS при БА показали некоторые положительные эффекты данного лечения, в том числе замедление снижения когнитивных функций и атрофии гиппокампа, а также усиление церебрального метаболизма глюкозы и нейронной связи в мозге у пациентов с БА [33-35], но есть и некоторые негативные эффекты, например, у пациентов с БА в возрасте до 65 лет не наблюдалось положительных результатов, а у некоторых пациентов наблюдались послеоперационные побочные эффекты [34, 36, 37]. Различия в методологии, такие как параметры DBS (цель стимуляции, частота, время начала стимуляции, продолжительность, одностороннее/двустороннее воздействие и интенсивность стимуляции), дизайн исследования и размер выборки, могут объяснить эти различия. Точный механизм действия DBS при БА неизвестен. В настоящее время существует мало прямых исследований механизма действия DBS при БА, и для объяснения его потенциального механизма действия были предложены различные гипотезы (изменение электрической активности нейронов, стимуляция нейрогенеза и выброса нейротрансмиттеров и т. д.) [35, 38-40].



Растет интерес к изучению DBS как метода лечения при БА. Модель анализа DBS у пациентов с БА показывает, что DBS более эффективен и экономически выгоден, чем стандартное лечение при клиническом лечении БА [41].

Таргеты стимуляции

БА считается заболеванием нервной цепи, поскольку нейроны и нейронные цепи, связанные с когнитивной функцией, повреждаются, а цепь Папеза деградирует [42]. Цепь Папеза является основным путем лимбической системы и играет жизненно важную роль в формировании и хранении памяти. Понимание эффектов этих целей стимуляции может помочь выбрать лучшую цель DBS при БА.

На сегодняшний день мишенями для стимуляции DBS при лечении пациентов с БА в клинических исследованиях на людях применялись свод, базальное ядро Мейнерта (NBM) и вентральная капсула/вентральное полосатое тело (VC/VS). Соответствующие исследования на животных также включали множество других мишеней для стимуляции, включая интраламинарное ядро таламуса (ILN), срединные ядра таламуса (MTN), маммилоталамический тракт (MT), переднее ядро таламуса (ANT), энторинальную кору (EC) и область CA1 гиппокампа. Выбор этих целей стимуляции для DBS в основном основан на нейронной сети мозга. Среди них VC/VS связаны с нейронной сетью лобных долей [43]; ILN и MTN являются важными компонентами, формирующими кортико-таламо-кортикальные пути [44]; NBM участвует в основной холинергической цепи переднего мозга, а свод, MT, ANT, EC и CA1 (гиппокамп) являются узлами в цепи Папеза [42].

Параметры стимуляции

Частота стимуляции

До настоящего времени применение DBS при БА проводилось при фиксированных параметрах стимуляции с установкой частоты 20, 100 или 130 Гц. Выбор частотных параметров при БА основан на применении DBS при других заболеваниях. Частота стимуляции DBS может быть разделена на высокочастотную электрическую стимуляцию (HFS, 25–1000 Гц) и низкочастотную электрическую стимуляцию (LFS, 0,1–25 Гц) [45]. HFS обычно используется при лечении психиатрических заболеваний. У пациентов с болезнью Паркинсона высокочастотная стимуляция оказывает положительное влияние при дискинезиях, а низкочастотная стимуляция может улучшить некоторые аксиальные симптомы [46].

При этом стимуляция на высокой частоте может вызвать функциональные нарушения [47]. Поэтому важно оптимизировать частоту стимуляции DBS, чтобы свести к минимуму побочные эффекты стимуляции, вызванные высокой частотой. Huang et al. использовали четыре частоты DBS 10, 50, 100 и 130 Гц в NBM у мышей с белком-предшественником Аβ/Presenilin1 (APP/PS1) и проверили их пространственную память с помощью водного лабиринта Морриса (MWM) [48]. Стимуляция с высокой частотой (100 Гц, 130 Гц) показала положительные результаты по сравнению со стимуляцией с низкой частотой (10 Гц, 50 Гц). Некоторые исследования показали, что эффективность DBS при БА не зависит от частоты, так как 10 Гц и 100 Гц показывают одинаковый эффект [49]. Поэтому оптимальная частота DBS остается неясной.

Время начала стимуляции

Время начала стимуляции DBS при БА также тесно связано с эффектом лечения. Время от патологических изменений до клинических симптомов БА может достигать 20 и более лет [50-51]. Одним из новых направлений в терапии БА является принятие мер по вмешательству в развитии БА до появления клинических симптомов, а также отсрочка или даже предотвращение поражений головного мозга [52-53]. Несколько исследований показали, что вмешательство DBS на ранних стадиях БА дает лучшие результаты. Huang et al. проводили DBS NBM мышам APP/PS1 в возрасте 4, 6, 9 и 12 месяцев и проводили тесты MBM в возрасте 13 месяцев [48]. Мыши APP/PS1 в возрасте 4–6 месяцев находились на ранних стадиях БА. Результаты показали, что латентность побега у мышей с БА, перенесших DBS в возрасте 4 и 6 месяцев, была значительно снижена, а время занятия целевого квадранта и количество проходов через область платформы значительно увеличились. DBS у мышей в возрасте 4 месяцев показал наилучшие результаты. Однако эффект DBS был незначительным в возрасте 9 и 12 месяцев. В клинических исследованиях Hardenacke et al. оценили влияние DBS у 8 пациентов с БА и предположили, что NBM DBS на ранней стадии заболевания или в более молодом возрасте может оказывать положительное влияние на прогрессирование заболевания [54]. NBM DBS может увеличить кровоток в коре головного мозга более чем на 50% и экспрессию фактора роста нервов (NGF) в теменной коре примерно на 68% у здоровых крыс в возрасте 4–6 месяцев, но у старых крыс в возрасте 29–31 месяцев кровоток увеличился всего на ~25% без существенных изменений NGF в теменной коре [55]. Это еще раз доказывает, что применение DBS в молодом возрасте оказывает более благоприятное влия-



ние. К сожалению, в клиническом исследовании фазы II ADvance было высказано предположение, что DBS свода может принести пользу пациентам с БА в возрасте 65 лет и старше, а у пациентов в возрасте до 65 лет может наблюдаться ухудшение состояния [34]. Это имеет эффект, противоположный влиянию NBM DBS при вмешательствах у молодых пациентов с БА [54]. Причина такой разницы может заключаться в том, что у молодых пациентов возможны более поздние стадии БА, также DBS свода может не подходить для лечения БА у молодых пациентов или же другие возможные причины.

Продолжительность стимуляции

После DBS прогрессирование заболевания у пациентов с БА значительно замедляется. Это может быть связано с продолжительностью стимуляции DBS и постоянство положительного эффекта неясно. Исследования на животных показали, что как острая, так и хроническая стимуляция могут вызывать долговременное ремоделирование мозга мышей. Один час DBS свода улучшал дефицит пространственной памяти и вызывал локальные различия в объеме в различных областях мозга у мышей с БА. Эти изменения могут длиться не менее 45 дней, что позволяет предположить, что показывает не кратковременную роль DBS в БА [56]. Улучшение пространственной памяти и памяти распознавания, при DBS в течение 24 часов в модели БА у крыс, индуцированное A β 42, может продолжаться не менее 4 недель [57]. Huang et al. провели четыре продолжительные DBS (7, 14, 21 и 28 дней по 1 часу в день) у мышей APP/PS1 в возрасте 4 месяцев и провели определение MWM и A β через 30 дней после окончания DBS [48]. эффект от стимуляции в течении 7 дней не оказало положительного влияния. Стимуляция же в течении 14, 21 и 28 дней улучшала пространственную память мышей APP/PS1 и значительно снижала уровень растворимых A β 40 и A β 42 в гиппокампе и коре. Стимуляция достигла наилучших результатов после 21 дня стимуляции. Это показывает, что терапевтический эффект DBS не прямо пропорционален продолжительности лечения.

Интенсивность тока

На эффективность DBS при БА также влияет плотность тока. Для изучения влияния высокой, средней и низкой плотности тока крысам, получавшим скополамин, применяли уменьшающуюся интенсивность тока DBS 200, 100 и 50 микроампер (μ A). При низких токах не было обнаружено существенной разницы во временном соотношении дискриминации между перемещенными и знакомыми объектами у крыс, получавших DBS, по сравнению с контрольными крысами. Одна-

ко пространственная память крыс значительно улучшилась под воздействием DBS при токах 100 и 200 μ A. Таким образом, было установлено, что меньшая сила тока не оказывает влияния на DBS при БА [38]. Однако других исследований, посвященных влиянию силы тока при стимуляции DBS на БА на текущий момент нет.

Опыт применения глубинной стимуляции при лечении болезни Альцгеймера

Использование стимуляции свода для восстановления памяти была случайно обнаружена Hamani et al. [58] при лечении пациента, страдающего морбидным ожирением. На основе этого исследования Laxton et al. провели первую фазу исследования [59] с участием шести пациентов с легкой формой БА. Местом имплантации электродов был свод. Пациентам была проведена 12-месячная высокочастотная стимуляция 3 V, 130 Гц и 90 μ A. Исследование показало, что стимуляция свода приводила к усилению энторинальной и гиппокампальной активности. Кроме того, после хронической стимуляции отмечали улучшение метаболизма глюкозы как в височной, так и в теменной долях. Однако в исследовании авторы не связывали изменения метаболизма глюкозы с улучшением клинического исхода. Позднее было опубликовано исследование Sankar et al., в котором описывалось, что DBS свода привел к структурным изменениям в цепи Папеза у данных пациентов [33]. Было проведено измерение размеров гиппокампа, свода и маммилярных тел по данным МРТ, а также через 1 год после операции для оценки структурных изменений. Авторы обнаружили, что DBS значительно снижает скорость атрофии гиппокампа по сравнению с контрольной группой пациентов с БА, сопоставимых по возрасту, полу и степени тяжести, которым не проводилось DBS. У двух пациентов с лучшим клиническим ответом (улучшение показателей по шкалам ADAS-cog и MMSE) на DBS свода наблюдалось двустороннее увеличение объема гиппокампа на 5,6% и 8,2%, соответственно. Насколько известно, в литературе еще не сообщалось об увеличении гиппокампа у пациентов с БА. Увеличение на 5-8%, наблюдаемое авторами в вышеупомянутом исследовании, многообещающе и может даже вернуть объемы гиппокампа к уровням, существовавшим до заболевания. Возможные механизмы включают синаптическую пластичность, нейрогенез, глиогенез или даже повышенную васкуляризацию в области гиппокампа.

В публикации II фазы исследования ADvance [60] был проведен анализ результатов 21 пациен-



та с «выключенной» стимуляцией в качестве контрольной группы и 21 пациента с «включенной» стимуляцией с частотой 130 Гц, амплитудой между 3,0 и 3,5 V, шириной импульса 90 μ A в течение 12 месяцев. В этом исследовании возраст пациентов был связан с клиническими исходами, например, предоперационная позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) выявила значительно более низкий уровень метаболизма глюкозы в височной и теменной областях у более молодых пациентов по сравнению с более старшими пациентами. Через 6 месяцев результаты ПЭТ-визуализации продемонстрировали значительное увеличение метаболизма глюкозы в нескольких областях головного мозга в группе пациентов старше 65 лет со стимуляцией свода по сравнению с пациентами моложе 65 лет. Однако увеличение метаболизма глюкозы снова уменьшилось после 12 месяцев хронической стимуляции. Молодые пациенты (<65 лет) со стимуляцией свода показали снижение когнитивных функций из 13 пунктов шкалы ADAS-cog и шкалы оценки клинической деменции (CDR-SB). Авторы предположили, что это может быть связано с большей атрофией головного мозга, метаболическим дефицитом и злокачественным течением БА, а также с различными генетическими и клиническими фенотипами, которые менее чувствительны к нейромодуляции.

В работе Ríos et al. [61] был проведен анализ многоцентровой когорты из 46 пациентов с DBS свода при БА. 46 пациентов (средний возраст: 67 \pm 7,9 лет, 23 женщины) с легкой формой БА по шкале ADAS-cog 11 – 12-24 балла и CDR 0,5 или 1,0, которым была проведена двусторонняя DBS свода. Всем пациентам проводилась стимуляция с частотой 130 Гц и шириной импульса 90 μ A. У пациентов с БА показатель ADAS-cog 11 составлял 18,5 \pm 5,6 (среднее \pm стандартное отклонение) в начале исследования и 23,6 \pm 10 через год после стимуляции (изменение -38,6 \pm 48,8 %). Было обнаружено, что стимуляция цепи Папеза и терминальной полоски связана с улучшением когнитивных функций ($R = 0,53$, $p < 0,001$).

Обсуждение

В этой статье представлен обзор опубликованной литературы по DBS при БА. У пациентов и животных моделей с DBS при БА показал определенную эффективность. Чтобы обеспечить наилучшие параметры для применения DBS при БА, в данном обзоре обобщены и проанализирова-

ны различные параметры лечения, полученные в текущих клинических исследованиях на людях и животных, изучавших DBS при БА. Что касается мишенной стимуляции, то NBM, свод и EC являются предпочтительными мишенями для лечения DBS. Это может быть связано с их структурой и ролью в мозге. Они вовлечены в различные системы цепей, включая холинергическую систему переднего мозга, цепь Папеза и трисинаптическую цепь [42].

Основываясь на длительном продромальном периоде БА и необратимых характеристиках нейродегенеративных заболеваний, использование DBS на ранних стадиях БА для замедления процесса представляется отличным подходом к лечению БА [48]. Ряд исследований показал, что NBM DBS и EC DBS оказывают более благоприятное воздействие на ранних стадиях болезни Альцгеймера [48, 54]. Однако в одном клиническом исследовании DBS свода могла привести к худшим результатам у пациентов с БА в более молодом возрасте [34]. Это может быть связано с различиями между исследованиями. В целом, предпочтение при выборе параметров DBS для лечения БА отдается ранней стадии и хроническому лечению, с NBS/свода/EC в качестве целей, а также ширина импульса, частота стимуляции и интенсивность тока стимуляции могут быть индивидуально разработаны в будущем.

DBS имеет широкие перспективы применения для лечения БА. Однако исследования в этой области все еще находятся в зачаточном состоянии. Параметры стимуляции и механизм DBS при БА нуждаются в дальнейшем изучении. По-прежнему существуют ограничения на применение DBS при БА. На сегодняшний день большинство опубликованных исследований было выполнено с небольшими размерами выборки, особенно клинические исследования на людях. По сравнению с другими методами электростимуляции DBS является инвазивной техникой с множеством рисков, включая интра- и постоперационные риски, такие как кровотечение, инфекционные осложнения и другие побочные эффекты. Создание индивидуального плана лечения DBS для каждого пациента с БА — это способ снизить риски при DBS. До сих пор неясно, сможет ли DBS в конечном итоге стать эффективным подходом к БА. Кроме того, необходимы надежные клинические данные в форме текущих клинических испытаний III фазы, чтобы подтвердить эффективность DBS в качестве жизнеспособного метода лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. United Nations Organization. World population ageing: 1950-2050. New York: U. N. P. o. Ageing, United Nations; 2001. www.un.org/esa/population/publications/worldageing19502050/. Accessed March 22, 2009
2. The Centers for Disease Control and Prevention. Public health and aging: trends in aging - United States and worldwide. JAMA.
3. Lobo A., Launer L.J., Fratiglioni L., Andersen K., Di Carlo A., Breteler M. Prevalence of dementia and major subtypes in Europe: a collaborative study of population-based cohorts // *Neurology*. – 2000. – 54(5). – S4.
4. Plassman B.L., Langa K.M., Fisher G.G., Heeringa S.G., Weir D.R., Ofstedal M.B., Wallace R.B. Prevalence of dementia in the United States: the aging, demographics, and memory study // *Neuroepidemiology*. – 2007. – 29(1-2). – 125-132.
5. Ferri C.P., Prince M., Brayne C., Brodaty H., Fratiglioni L., Ganguli M., Scazufca M. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study // *The Lancet*. – 2005. – 366(9503). – 2112-2117.
6. Wimo A., Winblad B., Aguero-Torres H., von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world // *Alzheimer Disease & Associated Disorders*. – 2003. – 17(2). – 63-67.
7. Kalaria R.N., Maestre G.E., Arizaga R., Friedland R.P., Galasko D., Hall K. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors // *The Lancet Neurology*. – 2008. – 7(9). – 812-826.
8. Sosa A.L., Albanese E., Stephan B.C., Dewey M., Acosta D., Ferri C.P., Stewart R. Prevalence, distribution, and impact of mild cognitive impairment in Latin America, China, and India: a 10/66 population-based study // *PLoS medicine*. – 2012. – 9(2). – e1001170.
9. Zhang Z.X., Zahner G.E., Román G.C., Liu J., Hong Z., Qu Q.M., Li H. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai, and Chengdu // *Archives of neurology*. – 2005. – 62(3). – 447-453.
10. Valhuerdi A., Sanchez I.I., Reyna C., Guerra M.A., Copeland J.R., McKeigue P., Prince M.J. The prevalence correlates and impact of dementia in Cuba. A 10/66 group population-based survey // *Neuroepidemiology*. – 2008. – 31(4). – 243-251.
11. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Arrighi H.M. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // *Alzheimers Dement*. – 2007. – 3(3). – 186-191.
12. Dong M.J., Peng B., Lin X.T., Zhao J., Zhou Y.R., Wang R.H. The prevalence of dementia in the People's Republic of China: a systematic analysis of 1980–2004 studies // *Age and ageing*. – 2007. – 36(6). – 619-624.
13. Scazufca M., Menezes P.R., Vallada H.P., Crepaldi A.L., Pastor-Valero M., Coutinho L.M., Almeida O.P. High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil // *International Psychogeriatrics*. – 2008. – 20(2). – 394-405.
14. von Strauss E., Viitanen M., De Ronchi D., Winblad B., Fratiglioni L. Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians // *Archives of neurology*. – 1999. – 56(5). – 587-592.
15. Corrada M.M., Brookmeyer R., Berlau D., Paganini-Hill A., Kawas C.H. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study // *Neurology*. – 2008. – 71(5). – 337-343.
16. Fratiglioni L., Launer L.J., Andersen K., Breteler M.M., Copeland J.R., Dartigues J.F., Hofman A. Incidence of dementia and major subtypes in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group // *Neurology*. – 2000. – 54(11 Suppl 5). – S10-5.
17. Жолдасова Ж.А. Теоретический прогноз распространенности деменции в Республике Казахстан // *Наука и здравоохранение*. – 2021. – (Том 23) 5. – стр. 161-173. [Zholdasova Zh.A. Teoreticheskij prognoz rasprostranennosti demencii v Respublike Kazakhstan (Theoretical forecast of the prevalence of dementia in the Republic of Kazakhstan) // *Nauka i zdravookhranenie*. – 2021. – (Tom 23) 5. – str. 161-173. In Russian]
18. Kawas C., Gray S., Brookmeyer R., Fozard J., Zonderman A. Age-specific incidence rates of Alzheimer's disease: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // *Neurology*. – 2000. – 54(11). – 2072-2077.
19. Kukull W.A., Higdon R., Bowen J.D., McCormick W.C., Teri L., Schellenberg G.D., Larson E.B. Dementia and Alzheimer disease incidence: a prospective cohort study // *Archives of neurology*. – 2002. – 59(11). – 1737-1746.



20. Mathers C., Leonardi M. Global burden of dementia in the year 2000. World Health Organization (WHO), 2003. www.who.int/entity/healthinfo/statistics/bod_dementia.pdf. Accessed March 22, 2009
21. Katzman R., Hill L.R., Elena S.H., Wang Z.Y., Booth A., Salmon D.P., Zhang M. The malignancy of dementia: predictors of mortality in clinically diagnosed dementia in a population survey of Shanghai, China // *Archives of neurology*. – 1994. - 51(12). - 1220-1225.
22. Helzner E.P., Scarmeas N., Cosentino S., Tang M.X., Schupf N., Stern Y. Survival in Alzheimer disease: a multiethnic, population-based study of incident cases // *Neurology*. – 2008. - 71(19). - 1489-1495.
23. Mehta K.M., Yaffe K., Pérez-Stable E.A., Stewart A., Barnes D., Kurland B.F., Miller B.L. Race/ethnic differences in AD survival in US Alzheimer's Disease Centers // *Neurology*. – 2008. - 70(14). - 1163-1170.
24. Ganguli M., Dodge H.H., Shen C., Pandav R.S., DeKosky S.T. Alzheimer disease and mortality: a 15-year epidemiological study // *Archives of neurology*. – 2005. - 62(5). - 779-784.
25. Larson E.B., Shadlen M.F., Wang L., McCormick W.C., Bowen J.D., Teri L., Kukull W.A. Survival after initial diagnosis of Alzheimer disease // *Annals of internal medicine*. – 2004. - 140(7). - 501-509.
26. Helmer C., Joly P., Letenneur L., Commenges D., Dartigues J.F. Mortality with dementia: results from a French prospective community-based cohort // *American journal of epidemiology*. – 2001. - 154(7). - 642-648.
27. Hebert L.E., Scherr P.A., Bienias J.L., Bennett D.A., Evans D. A. Alzheimer disease in the US population: prevalence estimates using the 2000 census // *Archives of neurology*. – 2003. - 60(8). - 1119-1122.
28. Alzheimer's Association. 2009 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's & Dementia*. – 2009. - 5(3). - 234-270.
29. Jonsson B. The economic impact of diabetes // *Diabetes care*. – 1998. - 21(Supplement_3). - C7-C10.
30. Cummings J., Lee G., Ritter A., Sabbagh M., Zhong K. Alzheimer's disease drug development pipeline: 2020 // *Alzheimers Dement (NY)*. – 2020. - 6. - e12050.
31. Turnbull I.M., McGeer P.L., Beattie L, Calne D., Pate B. Stimulation of the basal nucleus of Meynert in senile dementia of Alzheimer's type. A preliminary report // *Appl. Neurophysiol*. – 1985. – 48. - 216–221.
32. Hamani C., McAndrews M.P., Cohn M., Oh M., Zumsteg D., Shapiro C.M., Lozano A.M. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2008. - 63(1). - 119-123.
33. Sankar T., Chakravarty M.M., Bescos A., Lara M., Obuchi T., Laxton A.W., Lozano A.M. Deep brain stimulation influences brain structure in Alzheimer's disease // *Brain stimulation*. – 2015. - 8(3). - 645-654.
34. Lozano A.M., Fosdick L., Chakravarty M.M., Leoutsakos J.M., Munro C., Oh E., Smith G.S. A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2016. - 54(2). - 777-787.
35. Aldehri M., Temel Y., Alnaami I., Jahanshahi A., Heschem S. Deep brain stimulation for Alzheimer's disease: an update // *Surgical Neurology International*. – 2018. - 9.
36. McMullen D.P., Rosenberg P., Cheng J., Smith G.S., Lyketsos C., Anderson W.S. Bilateral cortical encephalomalacia in a patient implanted with bilateral deep brain stimulation for Alzheimer's disease: Case report // *Alzheimer disease and associated disorders*. – 2016. - 30(1). - 70.
37. Leoutsakos J.M.S., Yan H., Anderson W.S., Asaad W.F., Baltuch G., Burke A., Lyketsos C.G. Deep brain stimulation targeting the fornix for mild Alzheimer dementia (the ADvance trial): a two year follow-up including results of delayed activation // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2018. - 64(2). - 597-606.
38. Heschem S., Lim L.W., Jahanshahi A., Blokland A., Temel Y. Deep brain stimulation in dementia-related disorders // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2013. - 37(10). - 2666-2675.
39. Laxton A.W., Lozano A.M. Deep brain stimulation for the treatment of Alzheimer disease and dementias // *World neurosurgery*. – 2013. - 80(3-4). - S28-e1.
40. Yu D., Yan H., Zhou J., Yang X., Lu Y., Han Y. A circuit view of deep brain stimulation in Alzheimer's disease and the possible mechanisms // *Molecular Neurodegeneration*. – 2019. - 14(1). - 1-12.
41. Mirsaeedi-Farahani K., Halpern C.H., Baltuch G.H., Wolk D.A., Stein S.C. Deep brain stimulation for Alzheimer disease: a decision and cost-effective



- tiveness analysis // *Journal of Neurology*. – 2015. – 262(5). – 1191-1197.
42. Lv Q., Du A., Wei W., Li Y., Liu G., Wang X.P. Deep brain stimulation: a potential treatment for dementia in Alzheimer's disease (AD) and Parkinson's disease dementia (PDD) // *Frontiers in neuroscience*. – 2018. – 12. – 360.
 43. Price J.L., Drevets W. C. Neurocircuitry of mood disorders // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – 35(1). – 192-216.
 44. Saalman Y.B. Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition // *Frontiers in systems neuroscience*. – 2014. – 8. – 83.
 45. Schiller Y., Bankirer Y. Cellular mechanisms underlying antiepileptic effects of low-and high-frequency electrical stimulation in acute epilepsy in neocortical brain slices in vitro // *Journal of neurophysiology*. – 2007. – 97(3). – 1887-1902.
 46. Baizabal-Carvalho J.F., Alonso-Juarez M. Low-frequency deep brain stimulation for movement disorders // *Parkinsonism & Related Disorders*. – 2016. – 31. – 14-22.
 47. Jakobs M., Lee D.J., Lozano A.M. Modifying the progression of Alzheimer's and Parkinson's disease with deep brain stimulation // *Neuropharmacology*. – 2020. – 171. – 107860.
 48. Huang C., Chu H., Ma Y., Zhou Z., Dai C., Huang X., Huang D. The neuroprotective effect of deep brain stimulation at nucleus basalis of Meynert in transgenic mice with Alzheimer's disease // *Brain Stimulation*. – 2019. – 12(1). – 161-174.
 49. Heschem S., Lim L.W., Jahanshahi A., Steinbusch H.W., Prickaerts J., Blokland A., Temel Y. Deep brain stimulation of the fornical area enhances memory functions in experimental dementia: the role of stimulation parameters // *Brain stimulation*. – 2013. – 6(1). – 72-77.
 50. Villemagne V.L., Burnham S., Bourgeat P., Brown B., Ellis K.A., Salvado O., Masters C.L. Amyloid β deposition, neurodegeneration, and cognitive decline in sporadic Alzheimer's disease: a prospective cohort study // *The Lancet Neurology*. – 2013. – 12(4). – 357-367.
 51. Selkoe D.J., Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years // *EMBO molecular medicine*. – 2016. – 8(6). – 595-608.
 52. Alzheimer's Association. 2018 Alzheimer's disease facts and figures // *Alzheimer's & Dementia*. – 2018. – 14(3). – 367-429.
 53. Fan D.Y., Wang Y.J. Early intervention in Alzheimer's disease: How early is early enough? // *Neuroscience Bulletin*. – 2020. – 36(2). – 195-197.
 54. Hardenacke K., Hashemiyoony R., Visser-Vandewalle V., Zapf A., Freund H. J., Sturm V., Kuhn J. Deep brain stimulation of the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's dementia: potential predictors of cognitive change and results of a long-term follow-up in eight patients // *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2016. – 9(5). – 799-800.
 55. Hotta H., Kagitani F., Kondo M., Uchida S. Basal forebrain stimulation induces NGF secretion in ipsilateral parietal cortex via nicotinic receptor activation in adult, but not aged rats // *Neuroscience research*. – 2009. – 63(2). – 122-128.
 56. Gallino D., Devenyi G.A., Germann J., Guma E., Anastassiadis C., Chakravarty M.M. Longitudinal assessment of the neuroanatomical consequences of deep brain stimulation: Application of fornical DBS in an Alzheimer's mouse model // *Brain Research*. – 2019. – 1715. – 213-223.
 57. Zhang C., Hu W.H., Wu D.L., Zhang K., Zhang J.G. Behavioral effects of deep brain stimulation of the anterior nucleus of thalamus, entorhinal cortex and fornix in a rat model of Alzheimer's disease // *Chinese Medical Journal*. – 2015. – 128(09). – 1190-1195.
 58. Hamani C., McAndrews M.P., Cohn M., Oh M., Zumsteg D., Shapiro C.M., Lozano A.M. Memory enhancement induced by hypothalamic/fornix deep brain stimulation // *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. – 2008. – 63(1). – 119-123.
 59. Laxton A.W., Tang-Wai D.F., McAndrews M.P., Zumsteg D., Wennberg R., Keren R., et al. A phase I trial of deep brain stimulation of memory circuits in Alzheimer's disease // *Ann. Neurol.* – 2010. – 68. – 521-534.
 60. Lozano A.M., Fosdick L., Chakravarty M.M., Leoutsakos J.M., Munro C., Oh E., Smith G.S. A phase II study of fornix deep brain stimulation in mild Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2016. – 54(2). – 777-787.
 61. Ríos A.S., Oxenford S., Neudorfer C., Butenko K., Li N., Rajamani N., Horn A. Optimal deep brain stimulation sites and networks for stimulation of the fornix in Alzheimer's disease // *Nature Communications*. – 2022. – 13(1). – 1-14.



С.А. Айдаров, Н.А. Нұрақай, Ч.С. Нуриманов, А.С. Абзалбекова

«Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Астана қ., Қазақстан

АЛЬЦГЕЙМЕР АУРУЫНДА МИ ТЕРЕҢДІК СТИМУЛЯЦИЯСЫН ҚОЛДАНУ: ӘДЕБИЕТТЕРГЕ ШОЛУ

Альцгеймер ауруын емдеудің балама нұсқаларына бағытталған және клиникалық зерттеулердің үлкен адамдық және экономикалық шығындары мен нәтижелерін ескере отырып, клиникалық зерттеулердің нәтижелері келтірілген. Екінші жағынан, мидың терең стимуляциясы (DBS) басқа неврологиялық және психиатриялық бұзылулар үшін терапияда белгілі бір оң нәтижелер көрсетті, бұл Альцгеймер ауруын емдеу әдісі ретінде DBS-ға үлкен қызығушылық тудырды. Құрылымдық, функционалды, электрофизиологиялық және нейротрансмиттер деңгейінде нейрондық тізбектердің дисфункциясының дәлелі. Адамдар мен жануарларда алынған соңғы мәліметтер DBS басқа моторлы және психикалық бұзылулар сияқты Альцгеймер ауруы кезінде нейрондық тізбектердің дисфункциясын қалпына келтіре алатындығын және астарлы аурудың патофизиологиясын бәсеңдете алатындығын көрсетеді. Бұл мақалада біз де Альцгеймер ауруын емдеу үшін DBS теориялық және практикалық нәтижелері туралы әдебиеттер туралы шолу жасаймыз.

DBS - Альцгеймер ауруын емдеудің ықтимал әдісі. Алайда, аурудың негізгі патологиясын және DBS-тің негізгі патологиясын одан әрі зерттеу қажет, бұл нейрондық тізбектердің дисфункциясын қалай қалпына келтіруге болатынын жақсы түсіну үшін. Сонымен қатар, DBS тиімділігін емдеу әдісі ретінде бекіту үшін, III кезеңнің қазіргі клиникалық сынақтары түріндегі сенімді клиникалық мәліметтер қажет.

Негізгі сөздер: Альцгеймер ауруы, деменция, мидың терең стимуляциясы (DBS).

S.A. Aidarov, N.A. Nurakai, Ch.S. Nurimanov, A.S. Abzalbekova

JSC "National Centre for Neurosurgery", Astana, Republic of Kazakhstan

DEEP BRAIN STIMULATION IN ALZHEIMER DISEASE: A LITERATURE REVIEW

Given the enormous human and economic costs and the disappointing results of clinical trials targeting primary amyloid and tau pathology, there is an increasing role for research aimed at alternative therapies for Alzheimer's disease. On the other hand, deep brain stimulation (DBS) has demonstrated definite positive results in therapy for other neurological and psychiatric disorders, leading to a strong interest in DBS as a treatment option for Alzheimer's disease. Evidence is accumulating for neural circuit dysfunction at the structural, functional, electrophysiological and neurotransmitter levels. Recent human and animal data show that DBS can restore neural circuit dysfunction in Alzheimer's disease, as in other motor and mental disorders, and can even slow or reverse the pathophysiology of the underlying disease. In this article we have reviewed the literature on the theoretical and practical results of DBS for the treatment of Alzheimer's disease.

DBS is a potential treatment for Alzheimer's disease. However, further research into the underlying pathology of the disease and the mechanisms underlying DBS is needed to better understand how neuronal circuit dysfunction can be restored. In addition, robust clinical data in the form of ongoing phase III clinical trials are needed to confirm the efficacy of DBS as a treatment.

Keywords: Alzheimer's disease, dementia, deep brain stimulation (DBS).